

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fluoxetine Viatris 20 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 20 mg fluoxetine als fluoxetinehydrochloride.

### Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 139,64 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Een harde gelatinecapsule met een lichtgroen, opaak lichaam en een purperen, opake dop; bedrukt met 'FL20' op het lichaam en 'α' op de dop in zwarte inkt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### *Volwassenen:*

Episoden van depressie in engere zin.

Obsessieve compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: fluoxetine is geïndiceerd in aanvulling op psychotherapie om de eetbuien en purgeeractiviteit te verminderen.

#### *Kinderen en jongeren van 8 jaar en ouder:*

Matig ernstige tot ernstige episode van depressie in engere zin, als de depressie niet reageert op psychotherapie na 4-6 sessies. Kinderen of jonge personen met een matig ernstige of ernstige depressie mogen alleen antidepressiva krijgen in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Episoden van depressie in engere zin:*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. De dosering moet worden herzien en zo nodig worden aangepast binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling en daarna indien klinisch wenselijk. Hoewel er meer kans is op bijwerkingen met de hogere doseringen, kan de dosering bij sommige patiënten die onvoldoende reageren op 20 mg, geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg (zie rubriek 5.1). De dosering moet zeer zorgvuldig bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast om de patiënten op de laagste werkzame dosering te houden.

Patiënten met een depressie moeten voldoende lang (minstens 6 maanden) worden behandeld om ervoor te zorgen dat ze symptoomvrij zijn.

#### *Obsessieve compulsieve stoornis:*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Hoewel er meer kans is op bijwerkingen met de hogere doseringen, kan de dosering bij sommige patiënten geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg als er na twee weken onvoldoende respons is op 20 mg.

Als er binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden herzien. Als er een goede therapeutische respons wordt verkregen, kan de behandeling worden voortgezet in een individueel aangepaste dosering. Er zijn geen systematische studies uitgevoerd om een antwoord te geven op de vraag hoelang de behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet. OCD is echter een chronische aandoening en het is dus redelijk de behandeling langer dan 10 weken voort te zetten bij patiënten die erop reageren. De dosering moet zorgvuldig bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast om de patiënten op de laagste werkzame dosering te houden. De noodzaak tot behandeling moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd. Sommige artsen raden een gelijktijdige gedragstherapie aan bij patiënten die goed reageren op de farmacotherapie.

De werkzaamheid op lange termijn (langer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCD.

#### *Boulimia nervosa*

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosering is 60 mg/dag. De werkzaamheid op lange termijn (langer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij boulimia nervosa.

#### *Alle indicaties:*

Volwassenen:

De aanbevolen dosering kan worden verhoogd of verlaagd. Doseringen hoger dan 80 mg/dag werden niet systematisch geëvalueerd.

Als de toediening wordt stopgezet, zullen de werkzame stoffen nog weken lang in het lichaam blijven zitten. Daar moet rekening mee worden gehouden bij het starten of stopzetten van behandeling.

Pediatrische patiënten:

Kinderen en jongeren van 8 jaar en ouder (matig ernstige tot ernstige episode van depressie in engere zin):

De behandeling moet worden gestart en gevolgd door een specialist. De startdosering is 10 mg/dag toegediend als 2,5 ml van de vloeibare galenische vorm van fluoxetine. De dosering moet zorgvuldig bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast om de patiënt op de laagste werkzame dosering te houden.

Na één tot twee weken mag de dosering worden verhoogd tot 20 mg/dag. Er is minimale ervaring in klinische studies met doseringen hoger dan 20 mg per dag. Er zijn maar beperkte gegevens over een behandeling van meer dan 9 weken.

Kinderen met een lager gewicht:

Gezien de hogere plasmaconcentraties bij kinderen met een lager gewicht kan het therapeutische effect worden verkregen met lagere doseringen (zie rubriek 5.2).

Bij pediatrische patiënten die op de behandeling reageren, moet de noodzaak tot verdere behandeling na 6 maanden opnieuw geëvalueerd worden. Als er geen gunstige klinische effecten worden verkregen binnen 9 weken, moet de behandeling worden herzien.

Ouderen:

Voorzichtigheid is geboden bij het verhogen van de dosering en de dagdosering mag doorgaans niet hoger zijn dan 40 mg. De maximale aanbevolen dosering is 60 mg/dag.

Leverinsufficiëntie:

Een lagere dosering of minder frequente toediening (bv. 20 mg om de twee dagen) moeten worden overwogen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2) en bij patiënten die nog andere geneesmiddelen innemen die in interactie kunnen treden met fluoxetine (zie rubriek 4.5).

*Ontwenningssymptomen die worden gezien bij stopzetting van fluoxetine:*

Plotselinge stopzetting moet worden vermeden. Als een behandeling met fluoxetine wordt stopgezet, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op ontwenningssymptomen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen om de vorige dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering verder verlagen, maar trager.

### Wijze van toediening

Voor orale toediening

Fluoxetine kan in één of meerdere giften per dag worden toegediend, tijdens of tussen de maaltijden.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met irreversibele, niet-selectieve monoaminoxidaseremmers (bv. iproniazide) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met metoprolol gebruikt voor hartfalen (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Pediatrische patiënten - kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar:*

Zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (overwegend agressie, opstandig gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen en jongeren die werden behandeld met antidepressiva, dan bij kinderen en jongeren die werden behandeld met een placebo. Fluoxetine mag bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 8 tot 18 jaar alleen worden gebruikt voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige episoden van depressie in engere zin en mag niet in andere indicaties worden gebruikt. Als er op klinische gronden wordt beslist om toch te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gevolgd op het optreden van zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er maar beperkte gegevens beschikbaar over de effecten op de veiligheid op lange termijn bij kinderen en jongeren, onder meer wat de effecten op de groei, de seksuele rijping en de cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling betreft (zie rubriek 5.3).

In een klinische studie van 19 weken werd een geringere lengte- en gewichtstoename waargenomen bij kinderen en jongeren die werden behandeld met fluoxetine (zie rubriek 5.1). Het is nog niet vastgesteld of dat een effect heeft op de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd. De mogelijkheid van een tragere puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 5.3 en 4.8). Daarom moeten de groei en de puberale ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER-stadium) worden gevolgd tijdens en na behandeling met fluoxetine. Als er een vertraging wordt vastgesteld, moet een verwijzing naar een kinderarts worden overwogen.

In pediatrie studies werden vaak manie en hypomanie gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Daarom wordt een regelmatige controle op het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine moet worden stopgezet als een patiënt in een manische fase gaat.

Het is belangrijk de risico's en voordelen van de behandeling zorgvuldig te bespreken met het kind/de jongere en/of zijn ouders.

*Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verslechtering:*

Depressie verhoogt het risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoordgedrag). Dat risico houdt aan tot er een significante remissie intreedt. Aangezien het

enkele weken of langer kan duren voor een verbetering optreedt, moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd tot een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan stijgen tijdens de vroege fasen van herstel.

Ook andere psychiatrische aandoeningen waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven, kunnen het risico op aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen verhogen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met een depressie in engere zin. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dus dezelfde voorzorgen worden genomen als bij de behandeling van patiënten met een depressie in engere zin.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde accidenten en patiënten die significante zelfmoordideeën vertonen voor de start van de behandeling, lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gevolgd. In een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen werd een hoger risico op zelfmoordgedrag waargenomen bij patiënten jonger dan 25 jaar die antidepressiva innamen dan in de placebogroep.

Patiënten die een medicamenteuze behandeling krijgen en vooral dan patiënten die een hoog risico lopen, moeten dan ook zorgvuldig worden gevolgd, vooral in het begin van de behandeling en na verandering van de dosering. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen van het gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten vragen als er dergelijke symptomen optreden.

#### *Cardiovasculaire effecten:*

Na het op de markt brengen zijn gevallen gemeld van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie met inbegrip van torsade de pointes (zie rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9).

Voorzichtigheid is geboden als fluoxetine wordt gebruikt bij patiënten met aandoeningen zoals een congenitaal lang QT-syndroom, een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging of andere klinische omstandigheden die voorbeschikken voor aritmie (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of gedecompenseerd hartfalen) of met een verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bv. leverinsufficiëntie), of bij concomiterend gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en/of torsade de pointes veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Als patiënten met stabiel hartlijden worden behandeld, dan moet worden overwogen om een ecg af te nemen voor de behandeling wordt gestart.

Als er tijdens de behandeling met fluoxetine symptomen optreden van hartaritmie, dan moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden afgenomen.

*Irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (bv. iproniazide):* er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer).

Deze gevallen vertoonden verschijnselen die deden denken aan een serotoninesyndroom (dat kan gelijken op en verkeerdelijk kan worden gediagnosticeerd als maligne neurolepticasyndroom). Cyproheptadine en dantroleen kunnen nuttig zijn bij patiënten die dergelijke reacties vertonen. Symptomen van een medicamenteuze interactie met een MAO-remmer zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale tekenen, veranderingen van de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie gaande tot delirium en coma.

Fluoxetine is daarom gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer (zie rubriek 4.3). Aangezien het effect van de laatste 2 weken aanhoudt, mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken na stopzetting van een irreversibele, niet selectieve MAO-remmer worden gestart. Na stopzetting van fluoxetine moet minstens 5 weken worden gewacht voor een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer mag worden gestart.

#### *Serotoninesyndroom of voorvallen die lijken op het maligne neurolepticasyndroom*

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van ontwikkeling van een serotoninesyndroom of een maligne neurolepticasyndroom bij behandeling met fluoxetine, vooral in combinatie met andere serotoninerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan), buprenorfine en/of neuroleptica (zie rubriek 4.5). Aangezien die syndromen levensbedreigende aandoeningen kunnen veroorzaken, moet de behandeling met fluoxetine worden stopgezet als er dergelijke reacties optreden (gekenmerkt door een combinatie van symptomen zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale tekenen, veranderingen van de mentale toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie gaande tot delirium en coma) en er moet een ondersteunende, symptomatische behandeling worden gestart.

#### *Manie:*

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van antidepressiva bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Zoals met alle antidepressiva moet fluoxetine worden stopgezet als de patiënt in een manische fase gaat.

#### *Bloeding:*

Er zijn gevallen gerapporteerd van huidbloedingen zoals ecchymose en purpura met SSRI's. Ecchymose werd gerapporteerd als een bijwerking die soms is opgetreden bij behandeling met fluoxetine. Andere hemorrhagische verschijnselen (bv. gynaecologische bloedingen, maag-darmbloedingen en andere huid- of slijmvliesbloedingen) zijn zelden gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die een effect hebben op de plaatjesfunctie (bv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste TCA's, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornis (zie rubriek 4.5). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloedingen verhogen (zie rubrieken 4.6, 4.8).

#### *Epilepsieaanvallen:*

Epilepsieaanvallen zijn een mogelijk risico bij gebruik van antidepressiva. Zoals met andere antidepressiva, is dus voorzichtigheid geboden bij het starten van fluoxetine bij patiënten met een

voorgeschiedenis van epilepsie. De behandeling moet worden stopgezet als de patiënt epilepsieaanvallen krijgt of als de frequentie van epilepsieaanvallen toeneemt. Fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met een instabiele epileptische aandoening/epilepsie en patiënten met een gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

#### *Elektroconvulsieve therapie (ECT)*

Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van verlengde epileptische aanvallen bij patiënten die fluoxetine kregen en met ECT behandeld werden. Voorzichtigheid is daarom geboden.

#### *Tamoxifen:*

Fluoxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, kan de concentraties verlagen van endoxifen, één van de belangrijkste actieve metaboliëten van tamoxifen. Daarom moet fluoxetine waar mogelijk worden vermeden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

#### *Acathisie/psychomotorische rusteloosheid:*

Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie. Acathisie wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang; vaak kunnen dergelijke patiënten niet blijven stilzitten of -staan. De kans daarop is het hoogst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

#### *Diabetes:*

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole verstoren. Hypoglykemie is opgetreden tijdens behandeling met fluoxetine en hyperglykemie is opgetreden na stopzetting van de behandeling. Het kan zijn dat de dosering van insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast.

#### *Lever-/nierfunctie:*

Fluoxetine wordt sterk door de lever gemetaboliseerd en door de nieren geëxcreteerd. Een lagere dosering, bv. toediening om de andere dag, wordt aanbevolen bij patiënten met een significante leverdisfunctie. Bij toediening van fluoxetine 20 mg/dag gedurende 2 maanden was er geen verschil in de plasmaconcentraties van fluoxetine of norfluoxetine tussen de patiënten met ernstig nierfalen (GFR < 10 ml/min) die dialyse nodig hadden, en de controlepatiënten met een normale nierfunctie.

#### *Rash en allergische reacties:*

Er zijn meldingen geweest van huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve, systemische reacties die soms ernstig waren (met aantasting van de huid, de nieren, de lever of de longen). In geval van optreden van een huiduitslag of andere allergische verschijnselen waarvoor geen andere oorzaak kan worden gevonden, moet fluoxetine worden stopgezet.

#### *Gewichtsverlies:*

Patiënten die fluoxetine innemen, kunnen gewichtsverlies vertonen, maar dat is gewoonlijk evenredig aan het initiële lichaamsgewicht.

#### *Seksuele disfunctie*

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

*Ontwenningssymptomen die worden gezien bij stopzetting van een behandeling met een SSRI:* Vaak treden ontwenningssymptomen op als de behandeling wordt stopgezet, vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In klinische studies werden bijwerkingen bij stopzetting van de behandeling gezien bij ongeveer 60% van de patiënten, zowel in de fluoxetinegroep als in de placebogroep. 17% van die bijwerkingen in de fluoxetinegroep en 12% in de placebogroep waren ernstig.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhangen van verscheidene factoren, waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van verlaging van de dosering. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder insomnie en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de reacties die het vaakst worden gerapporteerd. Doorgaans zijn die symptomen licht tot matig ernstig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op tijdens de eerste dagen na stopzetting van de behandeling. Over het algemeen genezen die symptomen vanzelf en gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, maar bij sommige individuen kunnen ze langer duren (2-3 maanden of langer). Daarom is het raadzaam fluoxetine bij het stopzetten van de behandeling geleidelijk te verminderen over een periode van minstens één tot twee weken naargelang van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

*Mydriase:*

Mydriase is gerapporteerd bij behandeling met fluoxetine. Daarom is voorzichtigheid geboden als fluoxetine wordt voorgeschreven aan patiënten met een verhoogde oogdruk of patiënten die een risico lopen op acuut geslotenhoekglaucoom.

*Lactose:*

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Halfwaardetijd:* er moet rekening worden gehouden met de lange eliminatiehalfwaardetijd van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie rubriek 5.2) als het gaat om farmacodynamische of farmacokinetische geneesmiddeleninteracties (bv. bij overschakeling van fluoxetine op andere antidepressiva).

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

*Irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers)* (bv. iproniazide): er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer).

Deze gevallen vertoonden verschijnselen die deden denken aan een serotoninesyndroom (dat kan gelijken op en verkeerdelijk kan worden gediagnosticeerd als maligne neurolepticasyndroom). Cyproheptadine en dantroleen kunnen nuttig zijn bij patiënten die dergelijke reacties vertonen. Symptomen van een medicamenteuze interactie met een MAO-remmer zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale tekenen, veranderingen van de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie gaande tot delirium en coma.

Fluoxetine is daarom gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer (zie rubriek 4.3). Aangezien het effect van de laatste 2 weken aanhoudt, mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken na stopzetting van een irreversibele, niet selectieve MAO-remmer worden gestart. Na stopzetting van fluoxetine moet minstens 5 weken worden gewacht voor een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer mag worden gestart.

*Metoprolol gebruikt bij hartfalen:* het risico op bijwerkingen van metoprolol zoals excessieve bradycardie, kan verhoogd zijn doordat het metabolisme van metoprolol geremd wordt door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

#### Niet aanbevolen combinaties

*Tamoxifen:* in de literatuur werd een farmacokinetische interactie waargenomen tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij de plasmaconcentraties van één van de actievere vormen van tamoxifen, meer bepaald endoxifen, met 65-75% daalden. In sommige studies werd een geringere werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI-antidepressiva. Aangezien een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (zoals fluoxetine) in de mate van het mogelijke worden vermeden (zie rubriek 4.4).

*Alcohol:* in formele tests verhoogde fluoxetine de alcoholspiegel in het bloed niet en versterkte het de effecten van alcohol niet. De combinatie van een behandeling met een SSRI en alcohol wordt echter niet aanbevolen.

*MAO-A-remmers zoals moclobemide, linezolid en methylthioniniumchloride (methyleenblauw):* risico op serotoninesyndroom met inbegrip van diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Indien concomiterend gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet kan worden vermeden, moet er een nauwlettende klinische monitoring plaatsvinden en moeten de gelijktijdig gebruikte middelen gestart worden in de lagere aanbevolen dosering (zie rubriek 4.4). De behandeling met fluoxetine mag worden gestart de dag na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (bv. moclobemide).

*Mequitazine:* het risico op bijwerkingen van mequitazine (zoals QT-verlenging) kan verhoogd zijn doordat het metabolisme van mequitazine geremd wordt door fluoxetine.

#### Combinaties die voorzichtigheid vereisen

*Fenytoïne*: er zijn veranderingen van de bloedspiegels waargenomen bij combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Het gebruik van conservatieve titratieschema's van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel en monitoring van de klinische status moeten worden overwogen.

*Serotoninerge geneesmiddelen (lithium, buprenorfine en tramadol, triptanen, tryptofaan, selegiline (MAO-B-remmer), sint-janskruid (Hypericum perforatum))*: er zijn meldingen gedaan van een licht serotoninesyndroom indien SSRI's toegediend werden met geneesmiddelen die eveneens een serotoninerig effect hebben. Daarom is voorzichtigheid geboden als fluoxetine gelijktijdig met deze geneesmiddelen wordt gebruikt en een klinische monitoring moet vaker en nauwlettender plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

Gebruik met triptanen houdt een extra risico in op coronaire vasoconstrictie en hypertensie.

*Verlenging van het QT-interval*: er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd naar de combinatie van fluoxetine en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van fluoxetine en die geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden als fluoxetine samen wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycine IV, pentamidine), anti-malaria middelen en vooral halofantrine, en bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

*Geneesmiddelen die invloed hebben op de hemostase (orale anticoagulantia, ongeacht hun mechanisme, trombocytenuitremmers met inbegrip van aspirine en NSAID's)*: hoger risico op bloedingen. Er dienen klinische monitoring en een frequentere monitoring van de INR met orale anticoagulantia plaats te vinden. Een aanpassing van de dosering tijdens en na stopzetting van de behandeling met fluoxetine kan gepast zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij behandeling met warfarine moet de stolling zorgvuldig worden gecontroleerd bij het starten of stopzetten van fluoxetine (zie rubriek 4.4).

*Cyproheptadine*: er zijn individuele gevallen gemeld van een verminderde antidepressieve werking van fluoxetine indien het gebruikt wordt in combinatie met cyproheptadine.

*Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren*: hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die hyponatriëmie veroorzaken (bv. diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine) kan leiden tot een verhoogd risico (zie rubriek 4.8).

*Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen*: epileptische aanvallen zijn een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die de drempel voor aanvallen kunnen verlagen (bijvoorbeeld TCA's, andere SSRI's, fenothiazines, butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol) kan leiden tot een verhoogd risico.

*Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 gemetaboliseerd worden:* fluoxetine is een krachtige remmer van het CYP2D6-enzym. Daarom kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die eveneens door dit enzymstelsel gemetaboliseerd worden, leiden tot medicamenteuze interacties, vooral met geneesmiddelen die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en geneesmiddelen die getitreerd worden, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. Ze moeten gestart worden met, of aangepast worden tot de laagste dosis binnen hun doseringsbereik. Dit kan ook van toepassing zijn als fluoxetine in de voorafgaande 5 weken werd ingenomen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

In sommige epidemiologische studies werd een hoger risico op cardiovasculaire defecten beschreven bij gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is niet bekend. Uit de gegevens blijkt dat de kans dat een kind een aangeboren cardiovasculair defect vertoont, van de grootteorde is van 2/100 als de moeder tijdens de zwangerschap fluoxetine heeft gebruikt, tegen een verwachte incidentie van ongeveer 1/100 in de algemene populatie.

Volgens epidemiologische gegevens kan het gebruik van SSRI tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene bevolking zijn er 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen.

Fluoxetine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met fluoxetine vereist en het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Plotselinge stopzetting van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie rubriek 4.2) Als fluoxetine tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden, vooral op het einde van de zwangerschap of net voor het begin van de arbeid, aangezien er enkele andere effecten werden gerapporteerd bij pasgeborenen: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, zuig- of slaapmoeilijkheden. Die symptomen kunnen getuigen van serotoninerge effecten of een ontwenningssyndroom. De tijd tot optreden en de duur van die symptomen kunnen gerelateerd zijn aan de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en zijn actieve metaboliet, norfluoxetine (4-16 dagen).

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2-voudig) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriekrubrieken 4.4, 4.8).

##### Borstvoeding

Fluoxetine en zijn metaboliet norfluoxetine worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn bijwerkingen gerapporteerd bij met moedermelk gevoede zuigelingen. Als een behandeling met fluoxetine noodzakelijk wordt geacht, moet worden overwogen om de borstvoeding stop te zetten; maar als de borstvoeding wordt voortgezet, moet de laagste werkzame dosering van fluoxetine worden voorgeschreven.

## Vruchtbaarheid

In dieronderzoek is aangetoond dat fluoxetine invloed kan hebben op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Bij de mens zijn gevallen gerapporteerd van een reversibel effect op de kwaliteit van het sperma bij gebruik van bepaalde SSRI's. Tot nog toe werd echter geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel fluoxetine geen invloed heeft op de psychomotorische prestaties bij gezonde vrijwilligers, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden verminderen. Patiënten moeten de raad krijgen om niet met een auto te rijden en geen gevaarlijke machines te bedienen tot ze er redelijk zeker van zijn dat hun functioneren er niet door wordt beïnvloed.

## **4.8 Bijwerkingen**

### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met fluoxetine, waren hoofdpijn, nausea, insomnia, vermoeidheid en diarree. De intensiteit en de frequentie van bijwerkingen kunnen verminderen naarmate de behandeling wordt voortgezet, en de bijwerkingen leiden doorgaans niet tot een stopzetting van de behandeling.

### b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel beschrijft de bijwerkingen die werden waargenomen met de behandeling met fluoxetine bij volwassen en pediatrische populaties. Sommige van die bijwerkingen treden ook op met andere SSRI's.

De volgende frequenties zijn berekend op basis van klinische studies met volwassenen (n = 9.297) en spontane meldingen.

Frequentieraming: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
			Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie	

			Serumziekte	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
			Ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust <sup>1</sup>		Hyponatriëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>				
Insomnia <sup>2</sup>	Angst Zenuwachtigheid Rusteloosheid Spanning Verminderde libido <sup>3</sup> Slaapstoornis Abnormale dromen <sup>4</sup>	Depersonalisatie Uitgelaten gemoedsstemming Euforische stemming Abnormaal denken Abnormaal orgasme <sup>5</sup> Tandenknarsen Zelfmoordgedachten en -gedrag <sup>6</sup>	Hypomanie Manie Hallucinaties Agitatie Paniekaanvallen Verwardheid Stotteren Agressie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Aandachtsstoornissen Duizeligheid Dysgeusie Lethargie Slaperigheid <sup>7</sup> Tremor	Psychomotorische hyperactiviteit Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoclonus Geheugenstoornis	Convulsie Akathisie Buccoglossaal syndroom Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zicht	Mydriase		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Hartkloppingen QT-interval verlengd op het ecg (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Ventriculaire aritmie met inbegrip van torsades de pointes	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen <sup>9</sup>	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				

	Geeuwen	Dyspneu Epistaxis	Faryngitis Pulmonale problemen (ontstekingsprocessen van wisselende histopathologie en/of fibrose) <sup>10</sup>	
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>				
Diarree Nausea	Braken Dyspepsie Droge mond	Dysfagie Maag- darmbloeding <sup>11</sup>	Slokdarmpijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
			Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Rash <sup>12</sup> Urticaria Pruritus Hyperhidrose	Alopecia Gemakkelijker blauwe plekken krijgen Koud zweet	Angio-oedeem Ecchymose Fotosensitiviteitsreacti e Purpura Erythema multiforme Stevens- johnsonsyndroom Toxische epidermale necrolyse (lyellsyndroom)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Gewrichtspijn	Spiertrekkingen	Sierpijn	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Frequent urineren <sup>13</sup>	Dysurie	Urineretentie Mictiestoornis	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Gynaecologische bloeding <sup>14</sup> Erectiestoornissen Ejaculatiestoornis <sup>15</sup>	Seksuele disfunctie <sup>16</sup>	Galactorroe Hyperprolactinemie Priapisme	Postpartum bloeding <sup>18</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeid heid <sup>17</sup>	Zich nerveus voelen Rillingen	Malaise Zich abnormaal voelen Het koud hebben Het warm hebben	Slijmvliesbloeding	
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsdaling	Transaminases		

		verhoogd Gamma- glutamyltransfera se verhoogd		
--	--	--	--	--

1. Omvat anorexie
2. Omvat 's morgens vroeg wakker worden, inslaapstoornissen, doorslaapstoornissen
3. Omvat verlies van libido
4. Omvat nachtmerries
5. Omvat anorgasmie
6. Omvat voltooide suïcide, suïcidale depressie, opzettelijke zelfbeschadiging, gedachten aan zelfbeschadiging, suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten, poging tot suïcide, morbide gedachten, zelfbeschadigend gedrag. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan de onderliggende ziekte
7. Omvat hypersomnie, sedatie
8. Gebaseerd op ecg-metingen van klinische onderzoeken
9. Omvat warmteopwelling
10. Omvat atelectase, interstitiële longziekte, pneumonitis
11. Omvat in de meeste gevallen tandvlesbloeding, hematemese, hematochezia, rectale bloeding, bloederige diarree, melena en maagzweerbloeding.
12. Omvat erytheem, exfoliatieve uitslag, warmte-uitslag, uitslag, erythemateuze uitslag, folliculaire uitslag, veralgemeende uitslag, maculeuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, morbilliforme uitslag, papuleuze uitslag, jeukende uitslag, vesiculeuze uitslag, erythemateuze uitslag rond de navel
13. Omvat pollakisurie
14. Omvat cervixbloeding, baarmoederdisfunctie, genitale bloeding, menometrorragie, menorragie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale bloeding, baarmoederbloeding, vaginale bloeding
15. Omvat falen van de ejaculatie, disfunctie van de ejaculatie, ejaculatio praecox, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie
16. Afhoudt af en toe aanhoudendaan na stopzetting van de behandeling
17. Omvat asthenie
18. Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groepklasse van SSRI's/SNRI's/SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

### c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verslechtering:*

Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten of -gedrag gerapporteerd tijdens behandeling met fluoxetine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Botfracturen:*

In epidemiologische studies die overwegend werden uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar of ouder werd een hoger risico op botfracturen aangetoond bij patiënten die SSRI's en TCA's kregen. Het onderliggende mechanisme is niet bekend.

*Ontwenningssymptomen die worden gezien bij stopzetting van een behandeling met fluoxetine:* stopzetting van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de vaakst gemelde reacties. Doorgaans zijn die symptomen licht tot matig ernstig en verdwijnen ze vanzelf; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang duren (zie rubriek 4.4). Als een behandeling met fluoxetine niet langer nodig is, wordt dan ook aangeraden om de behandeling geleidelijk stop te zetten door de dosering te verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

d) Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

Bijwerkingen die specifiek of met een andere frequentie in die populatie werden waargenomen, worden hieronder beschreven. De frequenties van deze bijwerkingen zijn gebaseerd op de blootstelling van pediatrische patiënten in klinische studies (n = 610).

In pediatrische klinische studies werden zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en -gedachten), vijandigheid (de gemelde bijwerkingen waren: woede, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activatiesyndroom), manische reacties, waaronder manie en hypomanie (geen eerdere episoden gemeld bij deze patiënten) en epistaxis, vaak gemeld en vaker waargenomen bij kinderen en jongeren die werden behandeld met antidepressiva dan bij kinderen en jongeren die werden behandeld met een placebo.

Tijdens klinisch gebruik zijn geïsoleerde gevallen van groeiachterstand gerapporteerd (zie rubriek 5.1).

In pediatrische klinische studies ging een behandeling met fluoxetine gepaard met een daling van de bloedspiegel van alkalische fosfatase.

Tijdens klinisch gebruik bij kinderen zijn gevallen van bijwerkingen gerapporteerd die mogelijk wezen op een tragere seksuele rijping of seksuele disfunctie (zie rubriek 5.3).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be) / [beadr@fagg.be](mailto:beadr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Gevallen van overdosering van fluoxetine alleen kennen gewoonlijk een goedaardig verloop. Symptomen van overdosering zijn nausea, braken, epilepsieaanvallen, cardiovasculaire disfunctie gaande van asymptomatische ritmestoornissen (met inbegrip van nodaal ritme en ventriculaire aritmie) of afwijkingen op het ecg die wijzen op verlenging van het QT-interval tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsade de pointes), longdisfunctie en tekenen van CZS-aantasting gaande van excitatie tot coma. Uiterst zelden werden fatale gevallen toegeschreven aan een overdosering van fluoxetine alleen.

### Aanpak

Hartbewaking en monitoring van de vitale tekenen worden aanbevolen, samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk niet helpen. Actieve kool, eventueel samen met sorbitol, kan even werkzaam zijn als of werkzamer dan braken of een maagspoeling. Bij de aanpak van een overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van inname van meerdere geneesmiddelen. Patiënten die een te hoge hoeveelheid van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen, moeten gedurende lange tijd nauwgezet worden gevolgd als ze ook fluoxetine innamen of recentelijk hadden ingenomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N06AB03

### Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine en dat verklaart waarschijnlijk het werkingsmechanisme. Fluoxetine heeft nagenoeg geen affiniteit voor andere receptoren zoals  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ , en  $\beta$ -adrenerge, serotoninerge, dopaminerge,  $H_1$ -histaminerge, muscarine- en GABA-receptoren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Episoden van depressie in engere zin:* er zijn placebogecontroleerde en vergelijkende klinische studies uitgevoerd bij patiënten met episoden van depressie in engere zin. Daarbij werd aangetoond dat fluoxetine significant werkzamer was dan de placebo te oordelen naar de HAM-D-score (Hamilton Depression Rating Scale). In die studies waren het responspercentage (respons werd gedefinieerd als een daling van de HAM-D-score met 50%) en het remissiepercentage significant hoger met fluoxetine dan met de placebo.

*Dosisrespons*: in studies met een vaste dosis bij patiënten met een depressie in engere zin is de dosis-responscurve vlak. Er zijn dus geen aanwijzingen dat een hogere dan de aanbevolen dosering werkzaam is. De klinische ervaring leert echter dat een verhoging van de dosering bij sommige patiënten nuttig kan zijn.

*Obsessieve compulsieve stoornis*: In korte studies (korter dan 24 weken) is fluoxetine significant werkzaam gebleken dan de placebo. Er was een therapeutisch effect met 20 mg/dag, maar hogere doseringen (40 of 60 mg/dag) gaven een hoger responspercentage. In lange studies (extensiefase van drie kortetermijnstudies en een relapspreventiestudie) werd geen werkzaamheid aangetoond.

*Boulimia nervosa*: in kortetermijnstudies (korter dan 16 weken) bij ambulante patiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, was fluoxetine 60 mg/dag significant werkzaam dan de placebo bij het verminderen van de eetbuien, braak- en purgeeractiviteit. Wat de werkzaamheid op lange termijn betreft, kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

*Premenstruele dysfore stoornis*: er werden twee placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria van premenstruele dysfore stoornis (PMMD). De studies werden uitgevoerd bij patiënten bij wie de symptomen zo ernstig waren dat ze een invloed hadden op het sociale functioneren, de beroepsactiviteit en de relaties met anderen. Patiënten die orale anticonceptiva innamen, werden uitgesloten. In de eerste studie met continue toediening van 20 mg per dag gedurende 6 cycli werd een verbetering waargenomen van de primaire parameter van werkzaamheid (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In de tweede studie met intermitterende toediening tijdens de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli werd een verbetering waargenomen van de primaire parameter van werkzaamheid (score van ernst van de problemen, die dagelijks werd genoteerd). Er kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken over de werkzaamheid en de duur van behandeling.

#### Pediatrische patiënten

*Episoden van depressie in engere zin (kinderen en jongeren)*: er zijn placebogecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij kinderen en jongeren van 8 jaar en ouder. Fluoxetine in een dosering van 20 mg was significant werkzaam dan de placebo in twee korte, pivotale studies te oordelen naar de daling van de totale CDRS-R-score (Childhood Depression Rating Scale-Revised) en de CGI-I-score (Clinical Global Impression of Improvement). Beide studies werden uitgevoerd bij patiënten die bij drie verschillende evaluaties door kinderpsychiaters voldeden aan de criteria van een matig ernstige of ernstige depressie in engere zin (DSM-III of DSM-IV). De werkzaamheid in de fluoxetinstudies zou kunnen afhangen van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (patiënten die niet spontaan genezen binnen 3-5 weken en bij wie de depressie persisteert ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn maar beperkte gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van een behandeling van meer dan 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden. Er was een statistisch significant verschil in responspercentage (het primaire eindpunt, waarbij een respons werd gedefinieerd als een daling van de CDRS-R-score met 30%) in één van de twee pivotale studies (58% met fluoxetine versus 32% met de placebo,  $p = 0,013$ ); en 65% met fluoxetine versus 54% met de placebo ( $p = 0,093$ ). In die twee studies bedroeg de gemiddelde absolute verandering van de CDRS-R tussen het

begin en het einde 20 met fluoxetine versus 11 met de placebo,  $p = 0,002$ ; en 22 met fluoxetine versus 15 met de placebo,  $p < 0,001$ .

*Effecten op de groei (kinderen en jongeren), zie rubrieken 4.4 en 4.8:*

Na 19 weken behandeling waren de pediatrie patiënten die met fluoxetine werden behandeld in een klinische studie, gemiddeld 1,1 cm minder gegroeid ( $p = 0,004$ ) en 1,1 kg minder in gewicht aangekomen ( $p = 0,008$ ) dan de patiënten die werden behandeld met een placebo.

In een retrospectieve observationele studie met een vergelijkbare controlegroep met een gemiddelde blootstelling aan fluoxetine van 1,8 jaar was er geen verschil in groei gecorrigeerd voor de verwachte lengtegroei tussen de pediatrie patiënten die werden behandeld met fluoxetine, en de onbehandelde controlegroep (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Fluoxetine wordt na orale toediening goed in het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

### Distributie

Fluoxetine wordt sterk gebonden aan plasmaproteïnen (ongeveer 95%) en wordt sterk over het lichaam verspreid (distributievolume: 20-40 l/kg). De plasmaconcentraties bereiken een evenwichtstoestand na enkele weken behandeling. De concentraties in evenwichtstoestand na langdurige toediening zijn vergelijkbaar met de concentraties die na 4 tot 5 weken worden gezien.

### Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met een eerstestap-effect door de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt doorgaans bereikt 6 tot 8 uur na toediening. Fluoxetine wordt sterk gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt vooral door demethylering in de lever gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine).

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Die lange halfwaardetijden verklaren waarom het geneesmiddel nog 5-6 weken in het lichaam blijft zitten na stopzetting van de behandeling. De excretie gebeurt hoofdzakelijk (ongeveer 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

### *Speciale populaties*

#### *Ouderen:*

De kinetische parameters veranderen niet bij gezonde ouderen in vergelijking met jongere proefpersonen.

#### *Pediatrie patiënten:*

De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer 2-maal hoger dan bij jongeren en de gemiddelde concentratie van norfluoxetine is 1,5-maal hoger. De plasmaconcentraties in evenwichtstoestand hangen af van het lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen die minder wegen (zie rubriek 4.2). Net zoals bij volwassenen accumuleerden fluoxetine en norfluoxetine sterk na herhaalde orale toediening; de concentraties bereikten een evenwichtstoestand na 3 tot 4 weken dagelijkse toediening.

*Leverinsufficiëntie:*

In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) stijgt de halfwaardetijd van fluoxetine en norfluoxetine tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere dosering of minder frequente toediening moeten worden overwogen.

*Nierinsufficiëntie:*

Na eenmalige toediening van fluoxetine bij patiënten met een lichte, matige of volledige (anurie) nierinsufficiëntie veranderden de kinetische parameters niet in vergelijking met die bij gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een stijging van de plateauplasmaconcentraties in evenwichtstoestand worden waargenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In *in-vitro*- en in dierstudies waren er geen aanwijzingen van carcinogeen of mutageen potentieel.

Studies bij volwassen dieren

In een reproductiestudie bij ratten van 2 generaties had fluoxetine geen negatieve effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid van ratten, was het niet teratogeen en had het geen effect op de groei, de ontwikkeling en de voortplantingsparameters van de jongen. De concentraties in de voeding gaven doses die ongeveer equivalent waren aan 1,5, 3,9 en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht. Mannetjesmuizen die dagelijks gedurende 3 maanden fluoxetine in de voeding kregen in een dosis van ongeveer 31 mg/kg, vertoonden een lager gewicht van de teelballen en hypospermatogenese. Die dosering was echter hoger dan de maximale getolereerde dosering (MTD) aangezien er significante tekenen van toxiciteit werden gezien.

## Studies bij jonge dieren

In een toxicologisch onderzoek bij jonge CD ratten resulteerde toediening van fluoxetinehydrochloride 30 mg/kg/dag van postnatale dag 21 tot 90 in een irreversibele degeneratie en necrose van de teelballen, vacuolisatie van het epitheel van de epididymis, onrijpheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingskanaal en verminderde vruchtbaarheid. Bij mannetjesdieren (10 en 30 mg/kg/dag) en wijfjesdieren (30 mg/kg/dag) werd een tragere seksuele rijping waargenomen. De relevantie van die bevindingen voor de mens is niet bekend. Ratten die 30 mg/kg kregen, hadden een korter dijbeen dan controleratten en vertoonden degeneratie, necrose en regeneratie van skeletspieren. Bij toediening van 10 mg/kg/dag bedroegen de plasmaconcentraties bij de dieren ongeveer 0,8- tot 8,8-maal (fluoxetine) en 3,6- tot 23,2-maal (norfluoxetine) de concentraties die gewoonlijk worden waargenomen bij pediatrie patiënten. Bij toediening van 3 mg/kg/dag waren de plasmaconcentraties bij de dieren ongeveer 0,04- tot 0,5-maal (fluoxetine) en 0,3- tot 2,1-maal (norfluoxetine) de concentraties die gewoonlijk worden waargenomen bij pediatrie patiënten.

In een studie bij jonge muizen waren er aanwijzingen dat remming van de serotoninetransporter de aangroei van het bot tegenging. Die bevinding lijkt ondersteund te worden door klinische bevindingen. De reversibiliteit van dat effect is niet vastgesteld.

In een andere studie bij jonge muizen (die werden behandeld van postnatale dag 4 tot 21), werd aangetoond dat remming van de serotoninetransporter een langdurig effect had op het gedrag van de muizen. Het is niet bekend of het effect reversibel was. De klinische relevantie van die bevindingen is nog niet bepaald.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose  
Maiszetmeel  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### *Kleurstoffen in de capsule*

Briljantblauw (E133)  
Chinolinegeel (E104)  
Titaandioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Erytrosine (E127)

#### *Inhoud van de capsule*

Natriumlaurylsulfaat  
Gelatine

*Drukinkt*

Schellak

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-flessen met polypropyleenschroefdop (met drukgevoelige prop) met 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules.

Pvc/pvdc/al-blisterverpakkingen met 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix GX, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE211181 (blisterverpakking) - BE211197 (fles)

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 1996

Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 april 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

05/2023

Datum van goedkeuring: 11/2023